

# СЛОЖНОСТИ ВЫБОРА АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ И КОРОНАРНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ: МЕСТО НОВЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ К 2014 г.

**О.В. Аверков**

Городская клиническая больница №15 имени О.М. Филатова и Российский университет дружбы народов, Москва

Встречаемость коронарного атеросклероза [далее – коронарная болезнь сердца (КБС)] в популяции больных с фибрилляцией предсердий (ФП) достаточно велика, а у лиц старших возрастных категорий приближается к 100%. В отечественной практической кардиологии сочетаемость их искусственно завышена, т.к. обнаружение ФП у больного старше 60 лет в абсолютном большинстве случаев сопровождается появлением в диагнозе буквосочетания ИБС, означающего ишемическую болезнь сердца, независимо от наличия клинических и инструментальных признаков ишемии миокарда.

Частое сосуществование КБС и ФП – общепризнанный факт, как и необходимость учитывать риск осложнений каждого состояния при выборе лечения. Объединяющим эти состояния является повышенный риск тромботических событий и смерти, вызванной этими событиями. Однако локализация тромбоза, как и процесс его образования, в случае ФП и в случае коронарного атеросклероза существенно отличается. КБС осложняется прежде всего тромбозом коронарной артерии с ишемией и некрозом (инфарктом) миокарда (ИМ). ИМ нередко ведет к смерти от разрыва миокарда, фатальной аритмии и острой сердечной недостаточности. При ФП повышен риск образования тромбов в предсердиях сердца, а угрозу для жизни больного представляют перемещение этих тромбов из предсердий (эмболии) в артерии жизненно важных органов, прежде всего мозга. Различия в образовании тромбов при КБС и при ФП предусматривают использование различных подходов и разных средств для предотвращения тромботических катастроф. При ФП

основу такого лечения составляет длительное использование антикоагулянта, а при КБС – средств, влияющих на активность тромбоцитов. Основной целью в лечении больных с ФП традиционно считается снижение риска эмболического инсульта, тогда как лечение при КБС направлено на снижение риска ИМ. Справедливости ради следует сообщить, что проблема выбора антитромботических средств лечения больного с ФП и КБС обозначилась в основном в последние годы. Еще недавно антагонисты витамина К, прежде всего варфарин, имели доказательства высокой эффективности как в снижении риска инсульта при ФП, так и в снижении риска ИМ у больных с КБС, например перенесших ранее ИМ [1]. Более того, еще в начале этого века экспертные сообщества в Европе и США допускали возможность использования для снижения риска инсульта и эмболических событий у многих больных с ФП антиагрегантов, прежде всего ацетилсалициловой кислоты или ее сочетания с клопидогрелом. Ацетилсалициловая кислота и до настоящего времени остается основным антитромботическим средством для вторичной профилактики при самых многочисленных проявлениях КБС [2]. В конце прошлого века сочетание ФП и КБС, как правило, предусматривало длительное использование аспирина, варфарина или их сочетания.

Ситуация с выбором антитромботического лечения у этой категории больных в последние годы усложнилась по нескольким причинам. Среди них – широкое использование коронарного стентирования, требующего поголовного применения сравнительно длительной двойной антитромботической терапии. Она же необходима при

развитии у больных с КБС острого коронарного синдрома (ОКС). Кроме этого, утвердились новые подходы к оценке угрозы инсульта и к выбору средств его профилактики при ФП, пересмотрено соотношение эффективности и безопасности для антиагрегантов при ФП и, наконец, появились новые антикоагулянты, оказавшиеся эффективнее или безопаснее варфарина у больных с ФП. Расширение антитромботического арсенала и наращивание его мощности привлекли внимание к необходимости обеспечения геморрагической безопасности лечения, а практических врачей поставили перед непростым выбором.

### **Современное состояние антитромботического лечения при ФП и КБС**

Трудности выбора антитромботического лечения при сочетании ФП и КБС усугубляются наличием нескольких клинических сценариев, требующих дифференцированного подхода к выбору сочетаний антикоагулянта и антиагрегантов. Среди них: ФП у больного с ОКС или развитие ОКС у больного с ФП, плановое коронарное стентирование у больного с ФП или развитие ФП у больного с недавним коронарным стентированием. В абсолютном большинстве сценариев, перечисленных выше, при достаточном для назначения антикоагулянта риске эмболических событий (индекс  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{VASc} \geq 1$ ) приходится использовать антагонист витамина К, как правило варфарин, в сочетании с клопидогрелом и аспирином [3]. У больных с ФП и с ОКС (или с недавним ЧКВ) и высоким риском кровотечения допустимым считается ограничиться назначением двух антиагрегантов, отказавшись на время от использования антикоагулянта [4]. В случае т.н. тройной терапии особые усилия следует сосредоточить на том, что бы совместное использование всех трех препаратов (варфарин, клопидогрел, аспирин) было непродолжительным. Один из подходов, используемых с этой целью, заключается в использовании голометаллических стентов, позволяющих прекратить использование одного из дезагрегантов

уже через 2–4 нед. В 2012 г. появились основания для того, что бы в случае коронарного стентирования у больных с ФП отказаться от использования аспирина, ограничившись использованием сочетания варфарина и клопидогрела [5]. В небольшом, но хорошо организованном исследовании, выполненном в Голландии, 284 больных с ФП, подвергнутых коронарному стентированию, получали варфарин, аспирин и клопидогрел. В группе сравнения, состоявшей из 279 больных, антитромботическое лечение состояло из варфарина и клопидогрела. Не выявлено различий в частоте тромбоза стентов, но в первой группе кровотечения отмечены почти у половины больных (44,9%), тогда как в группе *варфарин – клопидогрел* только у 19,5% ( $p < 0,001$ ). Наиболее впечатляющими оказались различия в смертности – 6,4% в группе тройной терапии и 2,6% в группе двойной терапии ( $p = 0,027$ ).

Разумеется, что на основании результатов этого небольшого и открытого сравнения окончательных выводов о выборе оптимального сочетания антитромботических средств при коронарном стентировании у больных с ФП сделать нельзя. Тем не менее, зная о потенциальной угрозе для жизни больных в случае тройной терапии, содержащиеся в свежих рекомендательных документах указания на необходимость одновременного использования варфарина, аспирина и клопидогрела [3] выглядят, мягко говоря, сомнительными. Сомнения усиливаются после понимания, что для подобных рекомендаций нет практически никакой доказательной базы, но есть многочисленные указания на многократное увеличение риска кровотечения при использовании тройной терапии.

### **Комбинации антитромботических средств при сочетании ФП и ОКС (коронарного стентирования)**

К сожалению, несмотря на впечатляющие преимущества новых антикоагулянтов перед варфарином при их прямом сравнении у больных с ФП, прежде всего с позиций геморрагической

безопасности, оснований для использования их вместо варфарина у больных с ФП, подвергаемых коронарному стентированию или с недавним ОКС, пока нет. Связано это с тем, что в исследованиях, посвященных сравнению новых антикоагулянтов и варфарина, практически не было больных, получавших двойную антитромбоцитарную терапию, особенно новые, более мощные, чем клопидогрел, блокаторы P2Y<sub>12</sub> рецепторов тромбоцитов (тикагрелор и прасугрел), рекомендуемые к преимущественному использованию у больных с ОКС. Применение новых антикоагулянтов при сочетании КБС и ФП можно всерьез обсуждать только для больных со стабильным течением КБС и без указаний на недавнее коронарное стентирование.

### **Комбинации антитромботических средств при сочетании ФП и стабильной КБС**

Доля таких больных была достаточно большой в каждом из исследований по оценке новых антикоагулянтов при ФП, а значит, результаты этих исследований применимы и к больным с КБС, не требующей двойной антитромбоцитарной терапии. В исследования по оценке ингибиторов Ха-фактора ривароксабана и апиксабана больные, получающие двойную антитромбоцитарную терапию, не допускались, а в исследовании с ингибитором тромбина дабигатраном участвовало очень небольшое число больных, получающих клопидогрел. При включении в эти исследования аспирин как часть фонового лечения был зарегистрирован у 38–40% участников исследования RE-LY (дабигатран), у 36% больных в исследовании ROCKET AF (ривароксабан) и у 31% больных в исследовании ARISTOTLE (апиксабан). Следует напомнить, что в этой клинической ситуации (сочетание стабильной КБС и ФП) в большинстве рекомендательных документов считается возможным отказаться от использования антитромбоцитарных средств и ограничиться применением варфарина, удерживая значение МНО в диапазоне от 2 до 3 (3,5). Обоснованно считается, что при стабильной КБС (без ОКС и без коронарного стентирования) при-

соединение к варфарину аспирина или другого антиагреганта ничего, кроме увеличения риска кровотечений, не дает [6].

Возможность в этой клинической ситуации ограничиться использованием антитромботической монотерапии в виде любого из новых антикоагулянтов не столь очевидна. Сочетание их с аспирином в вышеупомянутых исследованиях не вызвало вопросов о безопасности подобных комбинаций. Считается, что возможность влиять на риск развития коронарных событий у больных с ФП у новых антикоагулянтов может существенно различаться, особенно тогда, когда в качестве коронарного события рассматриваются новые случаи ИМ, которые, как сказано выше, учитываются в качестве важнейшего неблагоприятного исхода при КБС.

Разумеется, что категорично утверждать о различиях во влиянии новых антикоагулянтов на риск коронарных событий у больных с ФП можно, лишь имея результаты прямого сравнения этих средств в клинических исследованиях. Подобных данных нет и не ожидается. Отсутствие подобной информации дает основания для более спорного подхода – непрямого сравнения частоты ИМ в исследованиях с новыми антикоагулянтами при ФП.

### **Частота ИМ в исследованиях с новыми антикоагулянтами при ФП**

В исследовании RE-LY, посвященном открытому сравнению двух доз дабигатрана с варфарином, при первоначальном анализе выяснилось, что частота ИМ была выше при использовании дабигатрана. При наблюдении в течение около двух лет в группе больных, получавших дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в день, произошло 89 ИМ, в группе дабигатрана 110 мг 2 раза в день – 86 ИМ, а у получавших варфарин – 63 ИМ. Относительный риск ИМ при сравнении дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза с варфарином составил 1,38 (с доверительным 95%-ным интервалом от 1 до 1,91 и значением  $p = 0,048$ ). Для дозы дабигатрана в 110 мг 2 раза этот риск в сравнении с варфа-

рином составил 1,35 (с доверительным 95%-ным интервалом от 0,98 до 1,87 и значением  $p = 0,07$ ). В период одобрения дабигатрана в исследовании RE-LY были выявлены дополнительные случаи ИМ, в основном «немного», т.е. диагностированного ретроспективно при анализе ЭКГ. Распределение дополнительно выявленных ИМ по группам привело к тому, что, несмотря на сохраняющиеся заметные количественные отличия между группами, статистически значимая разница в пользу варфарина исчезла (*табл.*). Несмотря на относительно низкую частоту ИМ в исследовании RE-LY, эти данные привлекли внимание к проблеме «коронарной» безопасности дабигатрана у больных с ФП. Тем не менее преимущества дабигатрана, отмеченные на уровне эмболических событий и кровотечений, и тенденция к меньшей смертности при его использовании позволили экспертному сообществу пренебречь информацией о большем риске ИМ при использовании дабигатрана и одобрить препарат для использования у больных с ФП [3]. Появившиеся позднее результаты метаанализа, включавшего данные 30 514 больных из 7 исследований с дабигатраном, использовавшимся по различным показаниям (ФП, тромбоз глубоких вен и тромбоэмболия ветвей легочной артерии, ОКС и профилактика венозных тромбозов), подтвердили опасения в отношении увеличения риска ИМ в группе больных, получавших дабигатран, даже тогда, когда в анализ были включены «пересчитанные» данные исследования RE-LY [7]. Относительный риск ИМ при сопоставлении его с таковым в группе сравнения составил 1,27 (с доверительным 95%-ным интервалом от 1 до 1,61 и значением  $p = 0,05$ ). Получалось, что на каждые 254 больных, получавших дабигатран вместо сравниваемого с ним средства (варфарина, эноксапарина, плацебо), имел место один дополнительный ИМ. Справедливости ради следует сказать, что в этом же метаанализе было зарегистрировано статистически значимое снижение общей смертности у получавших дабигатран. Последнее, безусловно, можно рассматривать как серьезное доказательство безопасности препарата, в т.ч. коронарной. Внят-

ного объяснения большему числу ИМ при использовании дабигатрана к настоящему времени нет. Среди привлекаемых для этого фактов – отмеченное у больных с ФП, получавших дабигатран в исследовании 2-й фазы PETRO, увеличение содержания метаболитов тромбосана, указывающее на дополнительную активацию тромбоцитов в его присутствии [8]. Среди других предлагаемых патогенетических предпосылок для большего числа ИМ у получающих дабигатран – избыточное образование тромбина, вызванное блокадой системы *тромбин – тромбомодулин – протеин С*, отсутствующее при использовании ингибиторов фактора Ха [9]. Следует подчеркнуть, что, обсуждая более высокую встречаемость ИМ у больных, получавших дабигатран, речь не идет о способности последнего вызывать ИМ. Правильно говорить, что он хуже, чем варфарин, предотвращает ИМ, а способность последнего существенно снижать риск ИМ известна давно [1].

При сравнении других новых антикоагулянтов с варфарином у больных с ФП увеличения числа ИМ не зарегистрировано (*табл.*). Более того, имела место отчетливая, хотя и статистически незначимая тенденция к снижению риска ИМ при сравнении любого из новых блокаторов Ха-фактора, наиболее заметная на уровне ривароксабана в исследовании ROCKET-AF (*табл.*). Исключение составляет меньшая из двух доз эдоксабана в исследовании ENGAGE: ее применение, как и в случае с дабигатраном, сопровождалось большим, чем при использовании варфарина, риском развития ИМ (относительный риск составил 1,19 с 95%-ным доверительным интервалом от 0,95 до 1,49 и значением  $p = 0,13$ ). Ривароксабан (с наибольшей количественной разницей в числе ИМ при сравнении его с варфарином в исследовании ROCKET-AF) претендует на место предпочтительного антикоагулянта у больных с сочетанием ФП и КВС. В качестве дополнительного аргумента в пользу ривароксабана в этой номинации иногда используются данные оценки новых антикоагулянтов у больных, переживших ОКС. Оказалось, что апиксабан, дабигатран и эдоксабан не имеют оснований для

использования их у этой категории больных. Ривароксабан, оцененный в крупном исследовании ATLAS-TIMI-51, снижал риск ишемических событий, включая риск тромбоза стента. Кроме того, при его сравнительно длительном применении у больных с ОКС отмечено снижение смертности. Всерьез переносить данные об эффектах ривароксабана при ОКС на ведение больных с ФП нельзя: речь идет о разных дозах препарата и о разных клинических ситуациях. Важно, что в исследовании ATLAS-TIMI51 наличие ФП, требующей антикоагулянтной терапии, было основанием для невключения больного в исследование.

Еще одним достаточно условным аргументом в пользу ривароксабана как средства, способного снижать риск ИМ, являются результаты метаанализа, включавшего данные 138 948 больных и представленного в 2012 г. [10]. В нем на основании анализа частоты коронарных событий (ИМ/ОКС) в различных исследованиях с ривароксабаном, апиксабаном, ксимелагатраном и дабигатраном показано убедительное снижение риска коронарных событий при использовании ривароксабана (относительный риск 0,78 с 95%-ным доверительным интервалом от 0,69 до 0,89 и значением  $p < 0,001$ ), отсутствие влияния на риск этих событий у апиксабана и достоверное увеличение риска при использовании дабигатрана (относительный риск 1,3 с 95%-ным доверительным интервалом от 1,04 до 1,63 и значением  $p = 0,021$ ).

Таблица

ИМ в крупных исследованиях новых антикоагулянтов при ФП

| Исследование      | Новый антикоагулянт |                 | Варфарин  |                 | Относительный риск | p    |
|-------------------|---------------------|-----------------|-----------|-----------------|--------------------|------|
|                   | Всего ИМ            | частота (%/год) | Всего ИМ  | частота (%/год) |                    |      |
| RE-LY             |                     |                 |           |                 |                    |      |
| дабигатран 110 мг | 98/6015             | 0,82            | 75/6 022  | 0,64            | 1,29 (0,96–1,75)   | 0,09 |
| дабигатран 150 мг | 97/6076             | 0,81            | 75/6 022  | 0,64            | 1,27 (0,94–1,71)   | 0,12 |
| ROCKET AF         |                     |                 |           |                 |                    |      |
| ривароксабан      | 101/7131            | 0,91            | 126/7 133 | 1,12            | 0,81 (0,63–1,06)   | 0,12 |
| ARISTOTLE         |                     |                 |           |                 |                    |      |
| апиксабан         | 90/9120             | 0,53            | 102/9 081 | 0,61            | 0,88 (0,66–1,17)   | 0,37 |
| ENGAGE            |                     |                 |           |                 |                    |      |
| эдоксабан 30 мг   | 169/7034            | 0,7             | 141/7 036 | 0,75            | 1,19 (0,95–1,49)   | 0,13 |
| эдоксабан 60 мг   | 133/7035            | 0,89            | 141/7 036 | 0,75            | 0,94 (0,74–1,19)   | 0,60 |

## Возможности по использованию новых антикоагулянтов у больных с ФП и КБС в рекомендательных документах

Учитывая нарастающий интерес к новым антикоагулянтам, эксперты, представляющие Европейскую ассоциацию по сердечному ритму (European Heart Rhythm Association), в 2013 г. представили рекомендации по использованию новых антикоагулянтов у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий [5]. Данный документ допускает использование новых антикоагулянтов без дополнительного назначения антиагреганта у больных с ФП и стабильной КБС в качестве альтернативы антагонистам витамина К без каких-либо предпочтений. Учитывая небольшое увеличение риска ИМ, только в случае выбора дабигатрана рекомендуется использовать его в меньшей из двух изученных доз (110 мг 2 раза) и сочетать его с приемом аспирина (или клопидогрела при непереносимости аспирина). Подчеркивается, что это сочетание оправданно у больных с особенно высоким риском атеротромботических событий и низким риском кровотечения.

## Заключение

Несмотря на частое сочетание ФП и КБС, к 2014 г. нет полной ясности с оптимальной схемой использования антитромботических



средств в этой клинической ситуации. У больных с ОКС и ФП пока приходится какое-то время сочетать аспирин, клопидогрел и варфарин, а при высоком риске кровотечений использовать сочетание аспирина и клопидогрела, отказавшись от варфарина. В случае коронарного стентирования у больных с ФП есть предварительные данные, указывающие на возможность успешного отказа от аспирина, применяя сочетание варфарина и клопидогрела. У больных с ФП и стабильной КБС (без недавнего стентирования) достаточным считается использование одного варфарина. В случае принятия решения об использовании одного из новых антикоагулянтов в этой ситуации их применение, очевидно, следует сочетать с использованием профилактической дозы аспирина. Убедительных оснований для предпочтительного использования у больных с ФП и КБС одного из новых антикоагулянтов нет, но данные сравнения частоты ИМ у больных, получавших один из новых антикоагулянтов и варфарин, позволяют скептически оценить потенциал дабигатрана и выделить ривароксабан как препарат с наиболее заметным снижающим влиянием на риск ИМ.

## Литература

1. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, et al: Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002, 347: 969-974.
2. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2012 Jul, 33 (13): 1635-701.
3. Camm AJ, Kirchhof P, Lip G YH, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 31, 19, 2369-2429, 2010.
4. Paikin JS, Wright DS, Crowther MA, Mehta SR, Eikelboom JW. Triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and coronary artery stents. *Circulation*. 2010, 121: 2067-2070.
5. Dewilde WJm, Oirbans T, Verheugt FWA, for the WOEST study investigators. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013, DOI: 10.1016/S0140-6736 (12) 62177-1.
6. Lamberts M, Gislason GH, Lip GY, et al. Antiplatelet therapy in stable coronary artery disease in atrial fibrillation patients on oral anticoagulant: a nationwide cohort study. *Circulation* 2014, DOI: 10.1161/circulationaha.113.004834.
7. Uchino K, Hernandez AV. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events: meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. *A Arch Intern Med*. 2012 Mar 12, 172 (5): 397-402.
8. Ezekowitz MD, Reilly PA, Nehmiz G et al. Dabigatran with or without concomitant Aspirin compared with warfarin alone in patients with nonvalvular atrial fibrillation (PETRO). *Am J Cardiol*. 2007 Nov 1, 100 (9): 1419-26.
9. Furugori T, Sugiyama N, Morishima Y, Shibano T. Antithrombin-independent thrombin inhibitors, but not direct factor Xa inhibitors, enhance thrombin generation in plasma through inhibition of thrombin-thrombomodulin-protein C system. *Thromb Haemost*, 2011, 106: 1076-1083.
10. Mak K-H. Coronary and mortality risk of novel oral antithrombotic agents: a meta-analysis of large randomized trials. *BMJ* 2012, 2e001592.
11. Heidbuchel H, Verhemme P, Alings M et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulations in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* (2013), 15, 625-651.

